Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Wachsmuth

1955

UNTERSUCHUNGEN ZUR VASOAKTIVEN WIRKUNG DES THROMBOCIDS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dr. med. Herbert Erhard Beeker

aus Uedem /Ndrh.

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0051

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Wachsmuth

UNTERSUCHUNGEN ZUR VASOAKTIVEN WIRKUNG DES THROMBOCIDS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dr. med. Herbert Erhard Beeker

aus Uedem /Ndrh.

Würzburg 1955

Referent: Professor Dr. med. K. Stucke

Korreferent: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

Tag der mündl. Prüfung:

25. Jan. 1955

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Einleitung

Nach dem letzten Kriege wurde das Thrombocid wegen seiner anticoagulierenden Wirkung in die Therapie der Thromboemboliekrankheit eingeführt. Später wurde auch eine fibrinolytische Wirkung nachgewiesen. Bestimmte Beobachtungen ließen die Möglichkeit auch einer gefäßerweiternden oder spasmolytischen Wirkung vermuten. Obwohl von mehreren Autoren hierüber Untersuchungen angestellt wurden, war eine eindeutige Entscheidung bisher nicht möglich.

Die vorliegende Arbeit soll, an Hand 30 eigener Untersuchungen, bei denen die Veränderungen der Hauttemperatur nach Thrombocid, bzw. NaCl als Kontrollversuch, registriert wurden, ein weiterer Beitrag zur Klärung dieser Frage sein.

Bis vor nicht allzu langer Zeit war eine medikamentöse Prophylaxe und Therapie der Thromboemboliekrankheit mit zuverlässig wirkenden Mitteln nicht möglich. Durch die Entdeckung des Heparins im Jahre 1916, eines körpereigenen Stoffes, die wir H o w e l l und Mc L e a n verdanken, wurde der Weg für die weitere Forschung gewiesen. 1935 gelang J o r p e s die Aufklärung der chemischen Struktur des Heparins, das nun rein dargestellt und dadurch in die Therapie eingeführt werden konnte. Jedoch die Schwierigkeiten der Beschaffung und der hohe Preis machten eine allgemein verbreitete Anwendung des Mittels, zumal in Deutschland, unmöglich.

Seit 1935 wurde von verschiedenen Seiten an der Herstellung von Medikamenten gearbeitet, die das relativ teuere Heparin ersetzen sollten. Zunächst stand nur das von L i n k und Mitarbeiter 1941 dargestellte Dicumarol zur Verfügung, das aber wegen gewisser unerwünschter Nebenerscheinungen nicht voll befriedigte und nicht in allen Fällen ohne Nachteil angewandt werden konnte. In der weiteren Entwicklung wurden dann Dicumarolderivate, z. B. Tromexan und Marcoumar herausgebracht, sowie die Heparinoide, von denen das seit 1948 verfügbare Thrombocid genannt sei.

Bei der Thromboemboliekrankheit kommt es nach L e r i c h e und O c h s n e r in etwa 90 % der Fälle zu Gefäßspasmen, deren Auswirkungen auf das Krankheitsbild so stark sein können, daß arterielle Embolien diagnostiziert wurden. L e r i c h e empfahl deshalb zur Therapie der Thrombose die Sympathicusblockade bzw. Sympathektomie.

Bei der Behandlung von Thrombosen und Embolien mit Heparin und Heparinoiden machte man Beobachtungen, die darauf schließen ließen, daß diesen Mitteln neben der

anticoagulierenden und fibrinolytischen auch eine gefäßerweiternde Wirkung zukommen müsse. Man sah, daß schon bald nach der Injektion von Thrombocid das Spannungsgefühl nachließ, und die Patienten sich besser fühlten. Weiter beobachtete man eine sehr bald einsetzende günstige Wirkung bei Embolien im großen und kleinen Kreislauf.

So teilte H a l s e einen Fall von Lungenembolie mit, bei der die Patientin bereits eine Stunde nach der Injektion ein Nachlassen des Druckgefühls verspürte. Bei einer Embolie im Bereich der A. poplitea, bei der das betreffende Bein leichenblaß und kalt war, beobachtete ebenfalls H a l s e , daß 2 - 3 Stunden post iniectionem das Bein wärmer wurde, wobei der Patient ein Nachlassen des Schmerzes angab.

Diese und ähnliche Beobachtungen veranlaßten schon seit mehreren Jahren verschiedene Autoren, diesen Fragen experimentell nachzugehen. In der Literatur der letzten Jahre finden sich wiederholt Mitteilungen, die sich mit diesem Problem befassen.

G i l b e r t und N a l e f s k i veröffentlichten 1949 eine Arbeit, in der sie über die vasoaktive Wirkung des Heparins und Dicumarols berichteten. Sie gingen von der Beobachtung aus, daß die Medikation von Dicumarol und Heparin auf die Herzkranzgefäße einen der Wirkung anderer koronargefäßerweiternder Mittel sehr ähnlichen Effekt hatte. So besserten sich Fälle von Angina pectoris eindeutig nach der Behandlung mit Dicumarol. Es war nun nicht anzunehmen, daß diese Wirkung des Dicumarols bzw. Heparins der anticoagulierenden oder fibrinolysierenden Eigenschaft dieser Mittel zuzuschreiben sei.

Mit Hilfe von Tierexperimenten suchten die oben genannten Autoren diese Fragen zu klären. Nach intravenöser Injektion von Heparin bzw. Dicumarol wurde die Durchblu-

tung der Kranzgefäße direkt gemessen. Dabei wurde so vorgegangen, daß nach parasternaler Eröffnung des Thorax eine modifizierte Morawitz-Zahn-Kanüle in den Sinus coronarius eingeführt wurde. In einem Messzylinder wurde dann die ausgeflossene Blutmenge gemessen.

Die Autoren weisen darauf hin, daß mit dieser Methode zwar keine absoluten Werte für die Durchströmung des Coronargefäßsystems zu erhalten sind, daß sie jedoch Angaben über Änderungen des Stromvolumens ermöglicht.

Bei Heparin ergab sich dabei eine Durchblutungssteigerung von 77,6 %, bei Dicumarol war sie noch wesentlich höher, nämlich 116,5 %. Vergleichsweise wurde Theobromin injiziert, das eine Steigerung von 180 % bewirkte, sowie physiologische Kochsalzlösung, nach der eine Durchblutungssteigerung nicht beobachtet werden konnte. Die Messungen erfolgten jeweils 20 Sekunden post iniectionem. Leider ist in der erwähnten Arbeit nicht angegeben, wieviel Versuche durchgeführt wurden, und in welchem Prozentsatz die Resultate den oben angegebenen entsprachen.

A h l q u i s t sah ebenfalls bei Heparin eine Durchblutungssteigerung. Er untersuchte die Wirkung verschiedener Medikamente auf den trächtigen Uterus des Hundes. Zu diesem Zweck wurde zwischen der linken A. uterina und der A. femoralis eine Verbindung hergestellt, in die ein Rotameter zur Messung des Durchflußvolumens eingeschaltet wurde. Das zu untersuchende Medikament wurde in den Rotameterausfluß, und damit indirekt in die A. uterina, injiziert. Dabei fand er, daß Heparin, wenn es intraarteriell gegeben wurde, eine gefäßerweiternde Wirkung haben müsse, während die intravenöse Injektion von Heparin keinen durchblutungssteigernden Effekt erkennen ließ. Bei insgesamt sieben Versuchstieren ergab sich eine Durchblutungssteigerung von durchschnittlich 79, 3 %.

Weiterhin beobachteten A b r a h a m s und H o w a r t h mittels eines Plethysmographen nach intravenöser Injektion von Heparin eine deutliche Durchblutungssteigerung des Vorderarms (a significant rise). Als Ursache hierfür hielten sie eine direkt gefäßerweiternde Wirksamkeit des Heparins für sehr wahrscheinlich. Nähere Erläuterungen, vor allem hinsichtlich der Versuchsbedingungen, sind in der kurzen Mitteilung nicht enthalten.

K o n c z machte Versuche über die Vasoaktivität des Thrombocids mittels der lichtelektrischen Plethysmographie nach M a t t h e s . Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß man eine Volumenpulskurve erhält, wobei die Amplitude der Einzelpulse ein relatives Maß für den jeweiligen systolischen Bluteinstrom in die peripherstenn noch pulsierenden arteriellen Gefäße darstellt. Aus Änderungen von Form und Größe der einzelnen Pulskurve lassen sich Rückschlüsse auf die jeweiligen Durchblutungsverhältnisse in der Peripherie ziehen. Gleichzeitig wurde durch thermoelektrische Aufzeichnungen die Hauttemperatur aller Gliedmaßen fortlaufend gemessen.

K o n c z untersuchte eine 24jährige Patientin, die an peripheren Durchblutungsstörungen beider Beine litt. Die Volumenpulse des linken Fußes zeigten dabei zu Beginn der Untersuchung kleine Amplituden als Zeichen einer nur geringen Durchblutung. Nach der intravenösen Injektion von 2 ccm Thrombocid in die rechte V. cubitalis vergrößerte sich schon bald die Amplitude, nach einer vorübergehenden, während der Injektion aufgetretenen starken Abflachung der Kurve, die K o n c z auf die psychische Wirkung der Injektion selbst zurückführt.

In einem zweiten Versuch, der an der gleichen Versuchsperson einige Tage später durchgeführt wurde, waren

die Ergebnisse hinsichtlich der Volumenpulskurve die gleichen, während die Befunde der Hauttemperatur voneinander abwichen. Darauf soll weiter unten noch zurückgekommen werden.

Zum Vergleich wurde bei der gleichen Patientin unter den gleichen Versuchsbedingungen Hydergin injiziert. Es ergaben sich dabei im Prinzip die gleichen Veränderungen der Volumenpulskurve, wie sie bei Thrombocid aufgetreten waren. Weiterhin wurden dann zu einer späteren Zeit zunächst 5 ccm physiologische Kochsalzlösung und nach weiteren 10 Minuten o,9 ccm Eupaverin injiziert. Während es nach NaCl bis zur Injektion des Eupaverin zu keiner Veränderung der Amplitude kam, wurde nach Eupaverin eine Vergrößerung der Amplitude ersichtlich, die denen der vorausgegangenen Versuche entsprach.

Da die eigenen Versuche sich auf die Registrierung der Hauttemperatur nach Thrombocidinjektion erstrecken, sei hier auf die von K o n c z gemachten Beobachtungen näher eingegangen.

Vergleicht man die bei den einzelnen Versuchen erhobenen Befunde, die sich bei der Beobachtung der Hauttemperatur ergaben, so zeigt sich Folgendes:

Es kam bei dem ersten Thrombocidversuch an beiden Füßen zu einem kontinuierlichen Temperaturanstieg. Am Ende der Beobachtungszeit lag die Temperatur etwa 1 Grad oberhalb des Ausgangswertes. Die Temperaturen der Hand schwankten um einen Mittelwert von 28 - 29 Grad, ohne eine bestimmte Tendenz nach oben oder unten zu zeigen. Beim Wiederholungsversuch lagen die Verhältnisse umgekehrt: Die Beintemperaturen waren konstant, während die Temperaturen der Hand einen starken Anstieg aufwiesen, der jedoch schon vor der Verabfolgung des Thrombocids begann. Nach der In-

jektion von Hydergin kam es an den Händen fast unmittelbar post iniectionem zu einem Temperaturanstieg von etwa 2 Grad, der im Mittel bis zum Ende der Beobachtungszeit, nach 80 Minuten, anhielt. An den Beinen lagen die Verhältnisse nicht einheitlich: Während der rechte Fuß eine konstant beibehaltene Hauttemperatur von 23,5 Grad aufwies, war am linken Fuß 20 Minuten nach der Injektion ein Temperaturanstieg von etwa 2 Grad zu beobachten.

Bei dem Kontrollversuch mit NaCl und Eupaverin war nach der Injektion des NaCl bis zu der 10 Minuten später erfolgenden Applikation des Eupaverin keine Änderung der Hauttemperatur zu erkennen. Nach der Eupaverin-Injektion setzte dann sowohl an den Händen, als auch an den Füßen eine Steigerung der Temperatur ein, die an den Füßen am ausgeprägtesten war und am Ende der Beobachtungszeit mehr als 3 Grad betrug.

K o n c z berichtet an der gleichen Stelle über einen weiteren Versuch an einem Patienten mit spastischen Durchblutungsstörungen der rechten oberen Gliedmaße. Nach der intravenösen Injektion von 4 ccm Thrombocid in die linke V. cubitalis kam es zu einer deutlichen Vergrößerung der Amplitude der Volumenpulse der rechten Hand. Die Messungen der Hauttemperatur an beiden Händen ergaben deutliche Steigerungen, die beiderseits 20 Minuten post iniectionem begannen. Dabei fiel die Temperatur der linken Hand, also der Seite der Injektion, unmittelbar nach dieser im Verlaufe weniger Minuten um 2 Grad ab und hatte erst nach etwa 20 Minuten den Ausgangswert wieder erreicht. Die weitere Steigerung bis zum Höchstwert, der beiderseits etwa eine halbe Stunde post iniectionem erreicht war, betrug links 5 Grad und rechts 6 Grad, vom Ausgangswert bei der Injektion an gerechnet. Nach einer weiteren halben Stunde begannen die Temperaturen wieder abzusinken. Es

wurde nun eine rechtsseitige Stellatum-Anaesthesie durchgeführt, die eine weitere beiderseitige Temperatursteigerung zur Folge hatte.

K o n c z zieht aus den hier referierten Versuchsergebnissen den Schluß, daß dem Thrombocid ebenso, wie es bei den bekanntermaßen gefäßerweiternden bzw. spasmolytisch wirkenden Medikamenten Hydergin und Eupaverin der Fall ist, eine vasodilatierende Wirkung zukommt.

Bezüglich der verwandten Methodik sei auf eine Veröffentlichung von M a t i s , S c h e e l e und D o r t e n m a n n hingewiesen, die in ähnlichen Versuchen die Wirkungsweise des Venostasin prüften. Sie machten dabei darauf aufmerksam, daß eine Erniedrigung der registrierten Pulswelle keineswegs eine verringerte Durchblutung bedeuten müsse, sondern daß im Gegenteil eine gesteigerte Durchblutung, z. B. nach Grenzstrangausschaltung, sich in einer Verkleinerung der Pulswellen ausdrücken könne.

In der Absicht, die bei den oben beschriebenen klinisch-experimentellen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse nachzuprüfen, machte K o n c z zusammen mit B ü c h e r l Tierexperimente. Bei dieser Versuchsreihe wurde an 11 Hunden die Gefäßwirksamkeit des Thrombocid untersucht. Da die Autoren von der Annahme ausgingen, daß das Thrombocid nur bei einem erhöhten Gefäßtonus vasodilatierend wirke, wurde eine Entblutung von etwa 25 % der Gesamtblutmenge vorgenommen, um dadurch eine Zentralisation des Kreislaufs zu erreichen. Die Messung erfolgte mittels der R e i n ' schen Thermostromuhr an der V. femoralis und der V. mesenterica. Das Thrombocid wurde in die V. brachialis injiziert, nachdem der Blutdruck sich auf eine bestimmte Höhe eingestellt hatte, die unter dem Niveau vor der Entblutung lag.

Es wurden zunächst zwei Versuche ohne vorherige Entblutung gemacht. Dabei konnte keine Durchblutungsänderung in den gemessenen Gefäßen festgestellt werden. Bei den darauf durchgeführten Experimenten mit vorhergehender Entblutung ergab sich Folgendes: Bei zwei Versuchen konnte in beiden registrierten Gefäßgebieten eine Zunahme der Durchströmung beobachtet werden. Im Strömungsgebiet der Pfortader wurde bald nach der Injektion von 3 ccm Thrombocid eine Steigerung der Durchblutung festgestellt, die, abgesehen von einer Unterbrechung in der 4. Minute, stetig bis zur 16. Minute anhielt und dann im Verlaufe weiterer 8 Minuten wieder auf den Ausgangswert abfiel. Der Höhepunkt in der 16. Minute betrug dabei etwa 185 % der Ausgangsdurchblutung, wobei diese gleich 100 % gesetzt wurde. Die Durchblutung der V. femoralis war in ihrem Verlauf nach Thrombocid-Injektion sehr viel unregelmäßiger. Nach einem Anstieg in der 1. Minute auf 220 % erfolgte in der 2. Minute ein Abfall, der bis unter den Ausgangswert hinunterging. Ein anschließender Anstieg auf 200 % wurde gefolgt von einem Absinken auf 125 % in der 4. Minute. Im ganzen ergab sich hierbei ein sehr wechselvolles Bild, das in starkem Gegensatz zu dem kontinuierlichen Anstieg des Stromvolumens in dem anderen gemessenen Gefäßgebiet steht.

Zwei weitere Versuche hatten folgende Ergebnisse: Bevor Thrombocid gegeben wurde, war als Kontrollversuch die gleiche Menge Ringerlösung intravenös verabfolgt worden, wodurch jedoch die Durchblutung in beiden Versuchsgebieten "kaum nennenswert beeinflußt" wurde. Nach der Injektion von Thrombocid kam es dann im unmittelbaren Anschluß daran zu einem über 20 Minuten anhaltenden Anstieg der Durchblutungsmenge in der V. femoralis, während in der V. mesenterica erst nach 10 Minuten ein geringer Anstieg zu verzeichnen war.

Der Blutdruck, der bei Versuchsbeginn 90 mm Hg betrug, sank bei diesem Versuch nach Thrombocid auf 60 mm herab. Diese Erscheinung wird von den Autoren so gedeutet, daß infolge der vorherigen Entblutung die Kompensationsmöglichkeiten des Tiers erschöpft waren. Eine weitere Belastung, wie sie die durch Thrombocid verursachte Dilatation der Gefäße hervorrufe, habe nun nicht mehr ausgeglichen werden können.

Zwei folgende Versuche verliefen im Prinzip wie die beiden vorgenannten. Der Unterschied bestand lediglich darin, daß diesmal nicht in der V. femoralis, sondern in der V. mesenterica eine Durchblutungssteigerung erfolgte.

In einem Versuch ergab sich eine in beiden Gefäßgebieten gegensinnig gerichtete Durchblutungsänderung. Die Durchblutung in der V. femoralis stieg unmittelbar post iniectionem an, während es im Pfortadergebiet zu einem Absinken der Durchblutung kam. Gleichzeitig sank der Blutdruck um 30 mm Hg. Als Erklärung dieser gegensinnig gerichteten Durchblutungsänderung nehmen die Verfasser eine "kollaterale Vasokonstriktion" an, um die Dilatation in der Peripherie zu kompensieren.

Außer den Versuchen mit intravenöser Injektion wurden noch drei gemacht, bei denen das Thrombocid intraarteriell in die A. saphena der gleichen Seite gegeben wurde, an der die Messung erfolgte. Bei allen drei Versuchen konnte in gleicher Weise eine Durchblutungssteigerung beobachtet werden. Kurz nach der Injektion kam es zu einem Anstieg der Durchblutung, die nach 9 Minuten ihren Höchstwert erreicht hatte. Die Steigerung des Stromvolumens betrug dabei 80 % im Vergleich zur Grunddurchblutung.

Die Verfasser schließen aus den hier referierten Versuchsergebnissen, daß eine gefäßerweiternde Komponente

des Thrombocids ihren Angriffspunkt in der Peripherie, und zwar in den Arteriolen, haben muß. Sie nehmen das umso eher an, als die Ergebnisse der intraarteriellen Versuche auf eine "langanhaltende Widerstandsherabsetzung in der peripheren Strombahn" hindeuten.

Um ihre Vermutungen über den Wirkungsmechanismus der kreislaufaktiven Thrombocidkomponente zu festigen, unternahmen Bücherl und Koncz in einer neuen Versuchsreihe weitere Experimente. Dabei wurde so vorgegangen, daß eine völlig isolierte Hinterextremität eines Hundes von einem zweiten Hund über ein Perfusionsgerät durchblutet wurde. Das Thrombocid wurde in das arterielle Vorratsgefäß eingebracht. Es zeigte sich nun, daß gleich nach Beginn der Perfusion der arterielle Blutdruck in dem durchströmten Gebiet 30 - 40 mm tiefer sank, als der System-Blutdruck des Empfängers betrug. Nach etwa 20 Minuten stieg der Blutdruck auf die Höhe des System-Blutdruckes des Empfängers an. Die gleichzeitig erfolgte Messung der arteriellen und venösen O_2 - Sättigung zeigt eine geringe Abnahme des O_2 - Verbrauchs. Aus diesen Ergebnissen ziehen die Autoren nun drei Schlüsse:

1. daß das Thrombocid eine "beträchtliche Gefäßwirksamkeit" hat,
2. daß der Angriffspunkt in den Arteriolen liegt, da diese für die Regulierung des Blutdruckes verantwortlich sind,
3. daß die Kapillaren unbeeinflußt bleiben, da der O_2 - Verbrauch praktisch unverändert bleibt.

Friedrich und Hockerts untersuchten ebenfalls an Hand von Tierexperimenten die Frage der vasoaktiven Wirksamkeit des Thrombocids, kamen aber dabei zu anderen Ergebnissen als die vorher genannten Autoren. Es

wurde das Durchflußvolumen der linken Nierenvene und der rechten V. femoralis mit Hilfe der R e i n ' schen Thermostromuhr gemessen. Außerdem wurde gleichzeitig der arterielle Blutdruck in der A. femoralis sinistra mittels des Transmissionsmanometers von H a m p e l und R e i n bestimmt. In weiteren Versuchen wurde zusätzlich das Durchflußvolumen der rechten Coronararterie sowie der Venendruck in der rechten V. jugularis gemessen. Vor der Thrombocidapplikation, die in die linke V. jugularis ext. erfolgte, wurde, um den klinischen Thrombosen ähnliche Verhältnisse zu schaffen, Thrombin in die A. femoralis injiziert. In den meisten Fällen kam es daraufhin zu einem Absinken der Durchblutung, die die Verfasser auf eine mehr oder weniger große Thrombosierung im Bereich der kleinen Arterien und Präkapillaren zurückführen.

Nach der Verabfolgung von Thrombocid bzw. Thrombovetren i. a. kam es dann in etwa 50 % der Fälle zu einem Anstieg der Durchblutung. Nach Ansicht der Verfasser könnte es sich hierbei nun sowohl um eine fibrinolytische als auch um eine gefäßerweiternde Wirkung handeln.

In der Absicht, diese Frage weiter zu verfolgen, wurde dann Thrombocid intravenös injiziert, ohne daß es zu einem Durchblutungsanstieg gekommen wäre. Bei einer nachfolgenden intraarteriellen Injektion in die A. femoralis kam es bei insgesamt 12 Fällen nur dreimal zu einer Durchblutungssteigerung, die im einzelnen auch nur 10 - 30 % betrug. Die bisherigen Versuche wurden alle am normal tonisierten Gefäßsystem durchgeführt. Um nun bei einem erhöhten Tonus eine eventuell nur da wirksame Vasoaktivität des Thrombocids bzw. Thrombovetrens zu untersuchen, wurde o,1 - o,2 ccm Suprarenin intraarteriell injiziert, anschließend dann Thrombocid bzw. Thrombovetren, ebenfalls in die A. femoralis. Auch hierbei zeigte sich bei insge-

samt 12 Versuchen nur zweimal eine Durchblutungssteigerung von maximal 20 %. Eine nachfolgende Applikation eines bekannten Spasmolitykums wie Eupaverin bewirkte in allen Fällen eine deutliche Durchblutungssteigerung.

In weiteren Versuchen, die nach der von Koncz und Bücherl angegebenen Methode durchgeführt wurden, kam es bei 9 Experimenten zweimal zu einer Durchblutungssteigerung von maximal 15 %. Vergleicht man nun die Untersuchungsergebnisse von Friedrich und Hockerts mit denen von Koncz und Bücherl, so ergeben sich große Unterschiede. Während letztere in den meisten Fällen erhebliche Durchblutungssteigerungen feststellen konnten, fanden Friedrich und Hockerts bei einem wesentlich größeren Untersuchungsmaterial nur in wenigen Fällen eine Steigerung des Durchblutungsvolumens, die im Höchstfall auch nur 30 % betrug, während Koncz und Bücherl eine solche von nahezu 80 % beobachteten.

Koncz und Bücherl glaubten mit Sicherheit annehmen zu können, daß eine vasodilatierende Komponente des Thrombocids ihren Angriffspunkt in der Peripherie, und zwar in den Arteriolen haben müsse. Die Kapillaren seien dabei von der Mehrdurchblutung mitbetroffen.

Andere Autoren schlossen auf Grund eigener Beobachtungen, daß doch die Kapillaren von einer vasodilatierenden Wirkung des Heparins bzw. der Heparinoide betroffen würden. So beobachtete Matis nach intravenöser Heparin- bzw. Thrombocidinjektion, daß der Erythemschwellenwert bei Ultraviolettbestrahlung herabgesetzt war. An 30 Patienten prüfte er diese Beobachtungen, indem er nach Injektion von 10 000 E Heparin die Patienten der UV-Bestrahlung durch eine Hanau-Höhensonne aussetzte. Dabei dah er eine etwa

eine Stunde post iniectionem einsetzende Empfindlichkeitssteigerung gegenüber der Bestrahlung. Der Höhepunkt wurde nach etwa 6 - 12 Stunden erreicht, während nach etwa 16 - 23 Stunden wieder die normalen Werte gefunden wurden. Auch nach einer Aufhebung der gerinnungsphysiologischen Wirkung des Heparins durch Protaminsulfat, das 5 - 120 Minuten nach dem Heparin appliziert wurde, beobachtete M a t i s die gleichen Erscheinungen. Ebenso war eine vorgeschaltete Protaminsulfat-Gabe ohne Einfluß auf die geschilderte Senkung der Erythemschwelle. M a t i s stützte seine Annahme, daß die Senkung der Erythemschwelle auf eine Durchblutungssteigerung der Haut zurückzuführen sei, die durch die Heparin- bzw. Thrombocidinjektion bewirkt würde, auf Untersuchungen von B o d e und T h e i s m a n n .

Diese Autoren hatten Experimente durchgeführt, deren Ziel es war, die Abhängigkeit der Erythemschwelle von der Durchblutung der Haut zu prüfen. Sie verfuhren dabei folgendermaßen: In zunächst zwei Versuchsreihen wurde der Kreislauf an beiden Oberarmen unterbunden. Einmal wurde dann weiter so vorgegangen, daß beide Unterarme unter Kreislaufsperre in Wasserbehälter von gleicher Temperatur gebracht und nach einiger Zeit röntgenbestrahlt wurden, auf der einen Seite unter Kompression, auf der anderen Seite unter leiser Berührung des Tubus. Die zweite Versuchsreihe wurde so modifiziert, daß die Temperaturen verschieden waren, beide Seiten aber unter Kompression bestrahlt wurden. Die Ergebnisse waren nun die, daß bei der ersten Reihe auf der komprimierten Seite eine geringere Strahlenreaktion zu beobachten war, als auf der nichtkomprimierten. Bei der zweiten Versuchsreihe war die Reaktion auf beiden Seiten gleich.

In zwei weiteren Versuchsreihen wurde die lokale Durchblutungsänderung der Haut pharmakologisch hervorgerufen. Zur Steigerung wurde Doryl, zur Verminderung Suprarenin verwandt. Beide Mittel wurden auf jontophoretischem Wege in die Haut eingebracht. Bei der anschließenden Bestrahlung zeigte sich bei den mit Doryl behandelten Hautpartien eine stärkere Bestrahlungsreaktion als bei nicht vorbehandelter Haut, während bei Suprarenin ein abgeschwächtes Erythem zur Beobachtung kam.

Aus den gewonnenen Ergebnissen zogen die Verfasser den Schluß, daß eine verstärkte Hautdurchblutung eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit bewirke, die Erythemschwelle also herabgesetzt würde.

Diese Ansicht wird nun nicht allgemein vertreten. So stellte H o l l e , zunächst auf Grund von Zufallsbeobachtungen und dann durch Untersuchungen fest, daß es nach Sympathicusblockade, einer Maßnahme, die eine deutliche Mehrdurchblutung der zugehörigen Hautsegmente bewirkt, zu einem verminderten Erythem in den jeweiligen Abschnitten kommt. Nach Sympathicus-Ausschaltung sah H o l l e , daß nach UV-Bestrahlung die Erythembildung wesentlich, im Durchschnitt 35 Minuten später eintrat als auf der gesunden Seite und in ihrer Intensität stark herabgesetzt war. In einigen Fällen blieb eine Erythembildung völlig aus. In der Frage, in welcher Weise eine gesteigerte Hautdurchblutung die Erythemschwelle beeinflußt, herrscht also noch keineswegs Klarheit. Es wäre demnach möglich, daß die Herabsetzung der Erythemschwelle, die M a t i s nach der Applikation von Heparin bzw. Thrombocid sah, nicht in einer vasodilatatorischen Komponente dieser Mittel ihre Ursache hat, sondern in anderen bisher noch unbekannten Faktoren.

Mehrere Autoren beobachteten in letzter Zeit, daß

Hypertonien sowie Atherosklerose durch Heparin günstig beeinflußt wurden. So sahen Keller, sowie Thurnherr und Niederberger, weiterhin Sartorius, Sarre, Kracke und Wieland günstige Erfolge nach Heparin. Grüneis und Vinazzer berichten dagegen über nur drei Dauererfolge bei insgesamt 18 Patienten.

Es werden dabei mehrere Möglichkeiten für eine Blutdrucksenkung ursächlich in Betracht gezogen:

1.) Einmal eine vasodilatatorische Wirkung des Heparins, wobei auf die Untersuchungen von Matis und Alquist verwiesen wird.

Hier sei auf eine Beobachtung Kellers hingewiesen, der bei der Hypertoniebehandlung mit Heparin bei einigen Patienten nach der 7. - 10. Injektion eine deutliche Rötung des Kopfes sah, die subjektiv von den Betreffenden als angenehmes Wärmegefühl empfunden wurde.

Keller führte diese Erscheinung, die in der Folge dann nach jeder Heparininjektion auftrat, auf eine gefäßerweiternde Wirksamkeit des Heparins zurück.

2.) Zum anderen wird auf die Fähigkeit des Heparins hingewiesen, hochmolekulare Lipoproteine des Blutes zu niedermolekularen abzubauen, wodurch es zu einer Verminderung der Viskosität kommt, die eine Blutdrucksenkung zur Folge hat. Auf die gleiche Weise wäre eine Einwirkung auf eine atherosklerotische Gefäßwand möglich, wodurch es dann zu einer Lockerung derselben und damit indirekt zu einer Blutdrucksenkung kommen könnte.

Über eine günstige Wirkung des Heparins auf die Atherosklerose, auch ohne gleichzeitig bestehende Hypertonie, wird vor allem von Thurnherr und Niederberger hingewiesen. Sie berichten dabei über einige

Angaben in der Literatur, wonach in mehreren Fällen von Angina pectoris nach Heparin ein günstiger Effekt zu verzeichnen gewesen sei - eine Beobachtung, auf die ja auch Gilbert und Nalefski aufmerksam machten. - Der gleiche günstige Effekt sei jedoch auch nach der Verabfolgung von Placebos, also physiologischer Kochsalzlösung, zu sehen gewesen, so daß, wie Thurnherr und Niederberger annehmen, eine gewisse Suggestionswirkung eine erhebliche Rolle spielen könnte. Diese letztere Beobachtung ist vor allem deshalb erwähnenswert, weil, wie weiter unten berichtet wird, auch bei den eigenen Untersuchungen nach physiologischer Kochsalzlösung in einigen Fällen im Prinzip die gleichen Ergebnisse gesehen wurden, wie nach Thrombocid.

3.) Sarre und Mitarbeiter nehmen schließlich als Ursache der Blutdrucksenkung nach Heparin einen Zusammenhang mit dem HVL-NNR-System an. Sie weisen auf den Antagonismus zwischen Heparin und ACTH hin und halten es daher für möglich, daß es durch das Heparin über eine Beeinflussung der ACTH-Aktivität zu einem Einfluß auf die Nebennierenrinde kommt, wodurch dann ein Blutdruckabfall bewirkt werde.

Hensel befaßte sich eingehend mit der Methodik der Hautkalorimetrie. Er ging von dem Gedanken aus, daß die thermoelektrische Registrierung der Hauttemperatur kein zuverlässiges Maß für die Durchblutung der Haut ergibt, schon gar nicht in quantitativer Hinsicht. Die Hauttemperatur hängt - nach Hensel - nicht nur von der Durchblutung ab. Sie wird maßgeblich auch von den äußeren Wärmeübergangsbedingungen beeinflußt.

Dagegen läßt sich aus dem abgegebenen Wärmestrom der Haut im stationären Zustand, gemessen in Kalorien pro Zeit- und Flächeneinheit, ein exaktes Maß für das periphere arterielle Stromzeitvolumen finden. Hensel hat zu

diesem Zweck ein Strömungskalorimeter konstruiert, das auch bei den eigenen Versuchen angewandt wurde. Die Fehlerbreite dieser Methode liegt bei ± 0,0002 cal/sec cm^2 und damit fast zwei Zehnerpotenzen unter der Amplitude der registrierten Durchblutungswellen.

Eigene Versuche.

Um die Frage einer eventuell vasodilatatorischen Wirksamkeit des Thrombocids zu prüfen, wurden eigene Untersuchungen durchgeführt. Mit der Thermostromuhr, mit der die in der Literatur beschriebenen Durchblutungsänderungen im allgemeinen gemessen wurden, kann lediglich das Durchflußvolumen des jeweiligen abführenden Gefäßes erfaßt werden. Es wäre nun immerhin denkbar, daß infolge einer Erweiterung der Praekapillaren oder Kapillaren und dadurch bedingten Praestase oder Stase die Durchströmungsgeschwindigkeit herabgesetzt ist, ohne daß das Gesamtdurchflußvolumen sich ändert. Es wurde deshalb eine Methode gewählt, die geeignet erschien, auf diese Weise entstandene Durchblutungsänderungen der Hautgefäße zu messen.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt mit dem Strömungskalorimeter nach H e n s e l . Das Messprinzip dieses Gerätes ist folgendes:

Durch einen auf die Haut aufgesetzten Messkopf fließt destilliertes Wasser von konstanter Temperatur und Strömungsgeschwindigkeit. Infolge der ständig von der Haut zuströmenden Wärme hat das ausströmende Wasser eine höhere

Temperatur als das einströmende. In den Zu- und Abflußweg der Meßkammer ist zur Messung der Temperaturdifferenz eine Kette von 20 Thermoelementen eingeschaltet: Der Messgang spielt sich demnach in einem thermisch völlig abgeschlossenen konstanten System ab, dessen einzige Variable die Durchblutung ist. Der von der Haut abgegebene Wärmestrom q je Flächeneinheit in $cal \cdot cm^2 \cdot sec^{-1}$ läßt sich leicht aus der Temperaturdifferenz des ein- und ausströmenden Wassers in Grad Celsius, dessen Zeitvolumen in $cm^3 \cdot sec^{-1}$ und der Bodenfläche der Meßkammer in cm^2 bestimmen. Der letztgenannte Faktor ist bekannt. Die gewünschte Strömungsgeschwindigkeit wird an einem Ventil eingestellt. Die Registrierung der Temperaturdifferenz des ein- und ausströmenden Wassers erfolgt durch einen elektrischen Linienschreiber. Rechnerisch läßt sich der Wärmestrom nach der Formel

$$q = \text{Zahl der Teilstriche der Skala} \cdot 3 \cdot 10^{-4} \cdot \frac{V}{t}$$

finden. Hierbei ist: V = Volumen des durchströmenden Wassers,
t = Zeiteinheit in Sekunden.

Um Vergleichsmöglichkeiten für das relative Maß der Durchblutung zu finden, läßt sich die Wärmedurchgangszahl nach der Formel

$$K = \frac{q}{\vartheta_i - \vartheta_c}$$

ermitteln. Hierbei bedeutet: ϑ_i = Innentemperatur der Hand,
ϑ_c = Kalorimetertemperatur.

Bei den Untersuchungen wurden die Patienten auf einem Untersuchungstisch bei einer konstanten Raumtemperatur von

15° bequem gelagert und, zur Vermeidung von Wärmeverlusten, gut zugedeckt. Die Messungen erfolgten durchweg am rechten Handteller. Die Hand wurde dabei dem in einem Stativ fixierten Meßkopf bequem aufgelegt und ebenfalls zugedeckt. Es wurde darauf geachtet, daß die Fläche des Meßkopfes überall gleichmäßig bedeckt wurde, um hier Fehlerquellen auszuschließen. Bis zu dem Beginn der eigentlichen Messung wurde durchweg mindestens eine halbe Stunde gewartet, um zunächst einen möglichst ausgeglichenen Tonus des Vegetativums zu erhalten. Es wurden dann anschließend in die linke V. cubitalis 2 ccm Thrombocid (Benend) bzw. 2 ccm physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die NaCl-Versuche dienten zur Kontrolle. Die Hauttemperaturen wurden dann durchweg eine Stunde, in einigen Fällen bis zu 1½ Stunden, registriert.

Ergebnisse.

Es wurden insgesamt 30 Einzel-Untersuchungen durchgeführt, davon 20 mit Thrombocid und 10 mit physiologischer Kochsalzlösung. Im einzelnen ergab sich dabei Folgendes:

In 3 Fällen (Abb. 1 - 3) der Thrombocidreihe, das sind 15 %, kam es innerhalb der ersten 10 - 15 Minuten zu einem Anstieg der Hautdurchblutung. Nach etwa 25 - 35 Minuten erreichte die Steigerung ihre höchsten Werte und zeigte dann eine langsam abfallende Tendenz. Aus Abb. 2 ist sehr schön ersichtlich, wie etwa 75 Minuten post injectionem der Ausgangswert wieder annähernd erreicht ist. In einem der erwähnten Fälle (Abb. 3) zeigt die Kurve zwar einen sehr unregelmäßigen Verlauf, im ganzen ist aber doch das Bild einer deutlichen Durchblutungssteigerung zu erkennen. Die absoluten Zahlenwerte sind am besten aus den Ab-

bildungen selbst ersichtlich, es soll hier deshalb nicht näher darauf eingegangen werden.

Abb. 4 zeigt das Beispiel eines negativ verlaufenden Thrombocidversuches bei einem 62jährigen Hypertoniker. Etwa eine Minute vor der Injektion, sowie während dieser, ist ein deutlicher Durchblutungsabfall ersichtlich, den man wohl auf den psychischen Einfluß der Injektion zurückführen muß. Es kommt dann nach Beendigung der Injektion wieder zu einem allmählichen Temperaturanstieg. Nach etwa 10 Minuten ist der Ausgangswert wieder erreicht. Im weiteren Verlauf hält die Durchblutung sich dann auf dem gleichen Niveau.

In der Literatur wird, vor allem von K o n c z und B ü c h e r l , darauf hingewiesen, daß Thrombocid bei einem erhöhten Gefäßtonus vasodilatierend wirke. Da man bei einer Hypertonie einen erhöhten Tonus annehmen kann, wurden die Kurven unter diesem Gesichtspunkt nochmals überprüft. Bei den 30 untersuchten Patienten hatten insgesamt vier eine Hypertonie. Davon wurden je zwei mit Thrombocid und zwei mit NaCl behandelt. Bei jeder Gruppe kam es in einem Fall zu einer Durchblutungssteigerung. Dieses Verhältnis von 50 % kann man aber wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht verallgemeinern, so daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung erforderlich sind.

Außer bei den Untersuchungen mit Thrombocid kam es auch nach der Injektion von NaCl in drei Fällen zu Durchblutungssteigerungen. Das entspricht einem Prozentsatz von 30 % der untersuchten Fälle. Die Abb. 5, 9 und 12 veranschaulichen das Gesagte. In Fall 5 beginnt der Anstieg nach etwa 10 Minuten und erreicht 5 Minuten später den Höhepunkt. Der Abfall geschieht in ungefähr der gleichen Zeit. Der Ausgangswert wird dabei nicht ganz erreicht. Während der ganzen folgenden Beobachtungszeit bleibt die Durchblutung hierbei konstant auf einem etwas höheren Niveau als

dem vor der Injektion.

Bei der in Abb. 6 gezeigten Kurve fällt ein kurz vor der Injektion einsetzender allmählicher Durchblutungsabfall auf, der 3 Minuten post iniectionem seinen tiefsten Wert erreicht und dann kontinuierlich wieder ansteigt. In wieweit der dann über das Ausgangsniveau hinausgehende deutliche Durchblutungsanstieg als reaktive Hyperaemie aufzufassen ist, muß offenbleiben. Diese Möglichkeit muß aber zumindest in Erwägung gezogen werden. Das umso mehr, als sich auch im weiteren Kurvenverlauf mehrere, allerdings kleinere Schwankungen zeigen, die vielleicht auf eine durch die Pubertät bedingte Labilität des Vegetativums bezogen werden können. Vielleicht bestünde aber auch, ebenso bei den anderen Fällen, bei denen nach NaCl eine Durchblutungssteigerung zu erkennen war, die Möglichkeit, die allerdings zur Zeit durch nichts zu beweisen ist, daß dem NaCl eine spezifische, bisher noch unbekannte Wirksamkeit zukommt, die unter bestimmten Voraussetzungen zu einer Mehrdurchblutung führen kann. Für diese Möglichkeit könnte auch Abb. 9 ein Beispiel sein. Im unmittelbaren Anschluß an die Injektion des NaCl kommt es hier zu einem stetigen Anstieg der Hautdurchblutung, die ihren höchsten Wert nach 25 Minuten erreicht hat und dann langsam wieder abfällt.

Auch bei der Bewertung der in Abb. 12 gezeigten Kurve muß man gewisse Einschränkungen machen. Bei der Patientin besteht eine Hyperthyreose bei einer gleichzeitigen Hypertonie von 180/120. Die Kurve läßt, nach der Injektion von 2 ccm NaCl, nach einem vorübergehenden Durchblutungsabfall eine deutliche Steigerung erkennen. Es kann nun angenommen werden, daß infolge einer verstärkten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems eine erhöhte Reaktionsbereitschaft gegenüber dem NaCl besteht. Es wäre aber auch möglich, daß allein die mit der Injektion verbundene psychische Erregung einen Einfluß auf die Hautdurchblutung ausübt,

der in einem Anstieg der Wärmeabgabe durch die Haut seinen Ausdruck findet.

Im weiteren Kurvenverlauf sind mehrere senkrechte Anstiege zu sehen, die auf Druckunterschiede der auf den Meßkopf aufgelegten Hand zurückzuführen sind und deshalb nicht verwertet werden können.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurden Beobachtungen gemacht, die, wenn sie auch nicht unmittelbar zum Thema gehören, doch auffallen und interessant genug sind, mitgeteilt zu werden.

So kam es in einigen Fällen, für die Abb. 7 als Beispiel gebracht ist, bei Kurven, die zunächst beträchtliche Schwankungen der Hautdurchblutung aufwiesen, im unmittelbaren Anschluß an die Injektion, gleichgültig ob Thrombocid oder NaCl, zu einer Beruhigung der Kurven, die dann für etwa 20 Minuten eine konstante Durchblutung anzeigten und dann wieder allmählich größer werdende Ausschläge registrierten.

In einigen Fällen ergab sich insofern ein umgekehrtes Bild, als eine zunächst gleichmäßig verlaufende Kurve 15 Minuten nach der Injektion zahlreiche kleine Schwankungen ausweist, die im Mittel alle auf dem gleichen Niveau liegen wie die Linienführung zu Beginn der Kurve. Es ist also keine generelle Änderung der Durchblutung anzunehmen, die, in dem hier gezeigten Beispiel, etwa auf das applizierte Thrombocid zurückzuführen wäre.

Nachdem bei einigen Versuchen ein Kurvenverlauf von großer Unregelmäßigkeit beobachtet werden konnte, wie es z. B. aus Abb. 3 ersichtlich ist, wurde zunächst angenommen, daß vielleicht eine Hypertonie - in dem erwähnten Fall 160/100 - einen Einfluß auf die Konstanz der Hautdurchblutung hat. Jedoch zeigte es sich im Verlauf der weiteren

Untersuchungen, daß auch bei Patienten, deren Blutdruck eher als hypoton bezeichnet werden kann, derartige Durchblutungskurven registriert wurden. Abb. 10 zeigt einen solchen Fall. Bei dem Patienten betrug der Blutdruck 115/80 mm Hg. Die Hautdurchblutungskurve weist einen, von der Injektion des Thrombocid völlig unbeeinflußten, starken Schwankungen unterworfenen Verlauf auf.

Man gewinnt auf Grund der bei der Registrierung der Wärmeabgabe durch die Haut mit der oben beschriebenen sehr empfindlichen Methode den Eindruck, daß es, ganz allgemein gesprochen, verschiedene Reaktionstypen gibt. So kann man vielleicht Kurven, wie die in Abb. 3 und 10 wiedergegebenen, als einen besonderen Typ ansehen und einem anderen Typ gegenüberstellen, der eine sehr gleichmäßige, praktisch ohne Schwankungen verlaufende Hautdurchblutungskurve aufweist. Als Beispiel für den zuletzt genannten Reaktionstyp kann Abb. 11 angesehen werden. Welches die Gründe für diese unterschiedlichen Typen sind, kann nicht gesagt werden, lediglich auf die Tatsache soll hingewiesen werden. Eine Fehlermöglichkeit muß erwähnt werden: es könnte sein, daß Unterschiede in der Dicke der Epidermis, eventuell eine Schwielenbildung, eine Registrierung der feinsten Durchblutungsdifferenzen verhindert. Bei den hier beschriebenen Fällen war jedoch eine Schwielenbildung nicht vorhanden.

Vergleicht man nun die eigenen Ergebnisse mit den Befunden, die in der Literatur mitgeteilt werden, so zeigt es sich, daß zum Teil große Unterschiede bestehen. Die vor allem von Ahlquist, Gilbert und Nalefski, sowie Koncz und Bücherl beobachteten oft erheblichen Durchblutungssteigerungen nach Heparin bzw. Thrombocid konnten in dieser Höhe in keinem Fall bestätigt werden. Es kommt dies vor allem bei einem Vergleich der von Koncz und Bücherl beobachteten Hauttemperatur-

steigerungen mit den eigenen Befunden zum Ausdruck. Während K o n c z und B ü c h e r l Temperatursteigerungen bis zu 6° Celsius sahen, konnte bei den eigenen Versuchen nur einmal eine Steigerung des Wärmestroms von 0,09° Celsius gesehen werden. In den beiden anderen positiven Fällen betrug die Steigerung noch weniger, nämlich etwa 0,066° C und 0,072° C.

Beim Vergleich der eigenen Hautdurchblutungskurven nach Thrombocid mit denen nach NaCl hinsichtlich der jeweiligen Wärmedurchgangszahl liegen die Werte bei NaCl zwar alle unter denjenigen nach Thrombocid, jedoch sind die Unterschiede nicht groß genug, um daraus auf eine spezifische Wirksamkeit des Thrombocids schließen zu können.

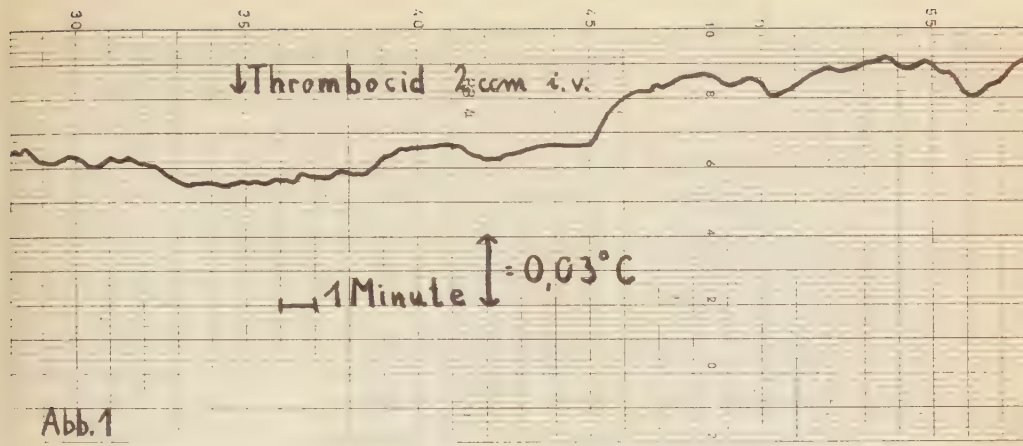


Abb. 1

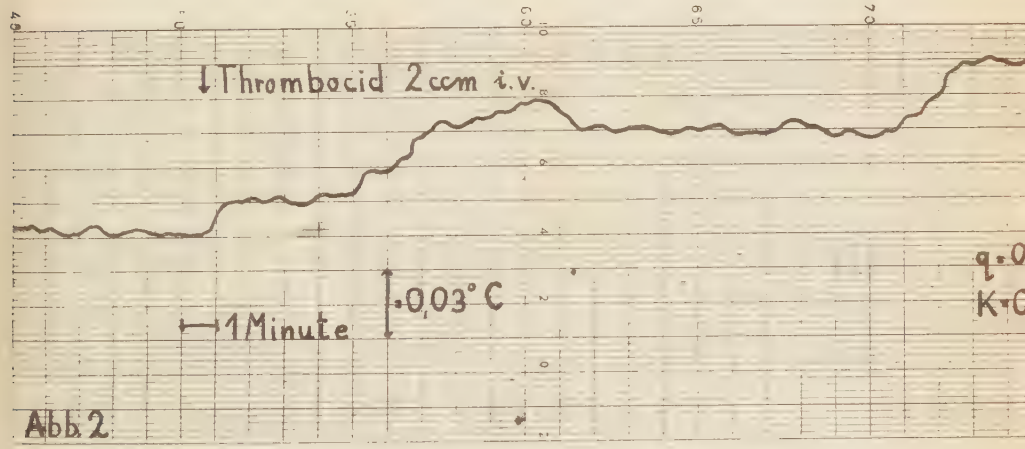


Abb. 2

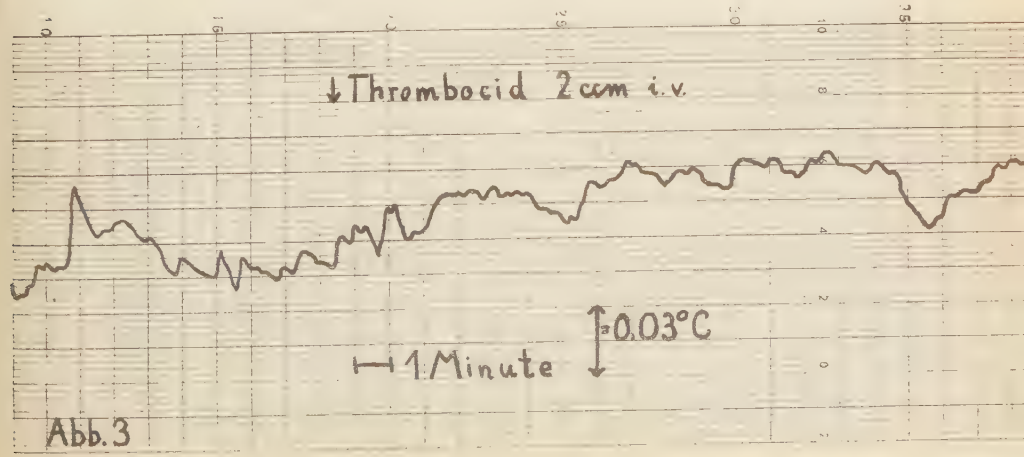
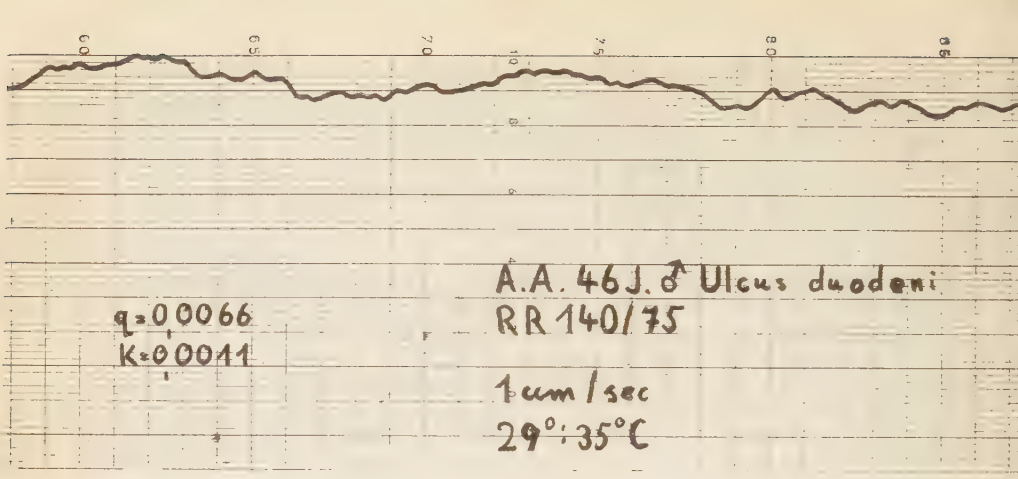
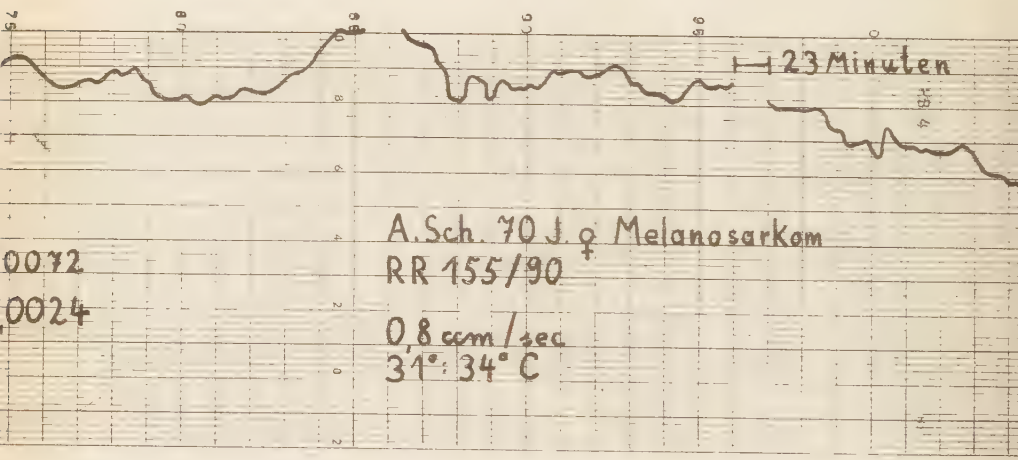
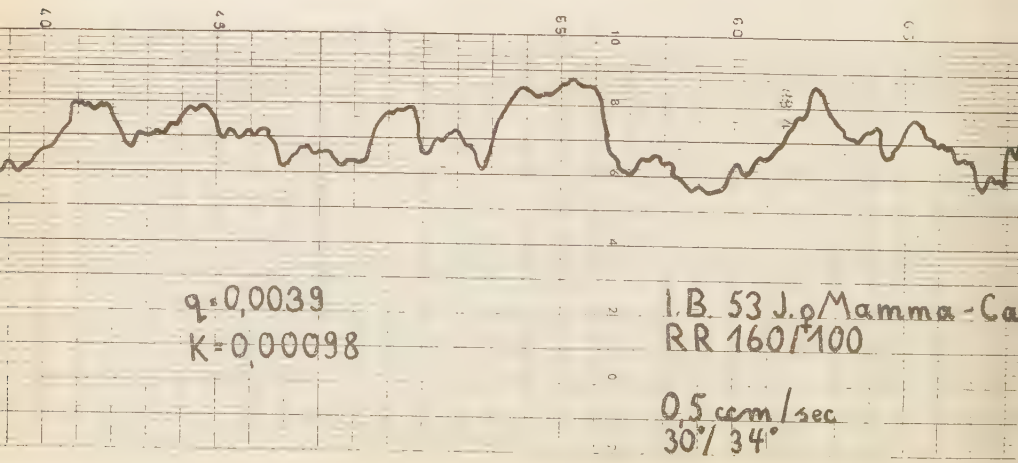


Abb. 3


A.A. 46 J. ♂ Ulcus duodeni
RR 140/75
1 cm/sec
29°: 35°C
q=0,0066
K=0,0011


123 Minuten
A.Sch. 70 J. ♀ Melanosarkom
RR 155/90
0,8 cm/sec
31°: 34° C
0072
0024


q=0,0039
K=0,00098
I.B. 53 J. ♀ Mamma-Ca
RR 160/100
0,5 cm/sec
30°/ 34°

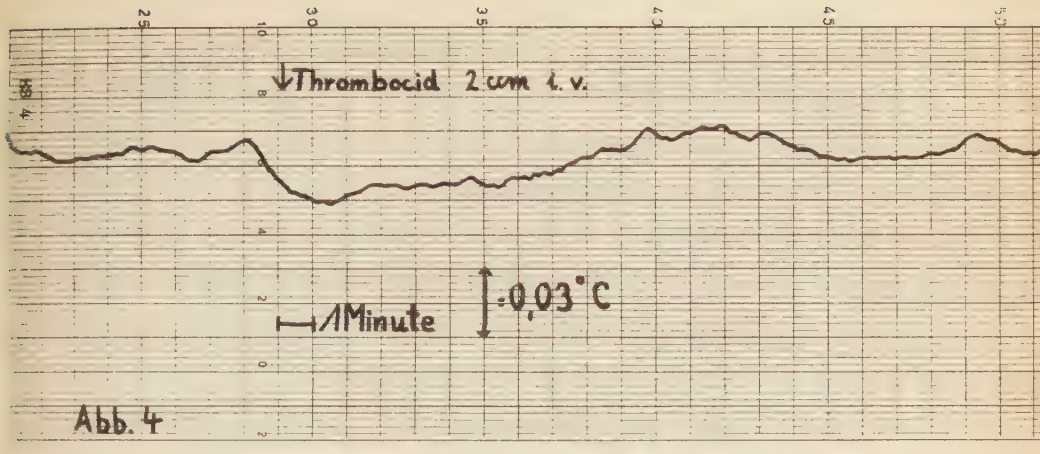


Abb. 4

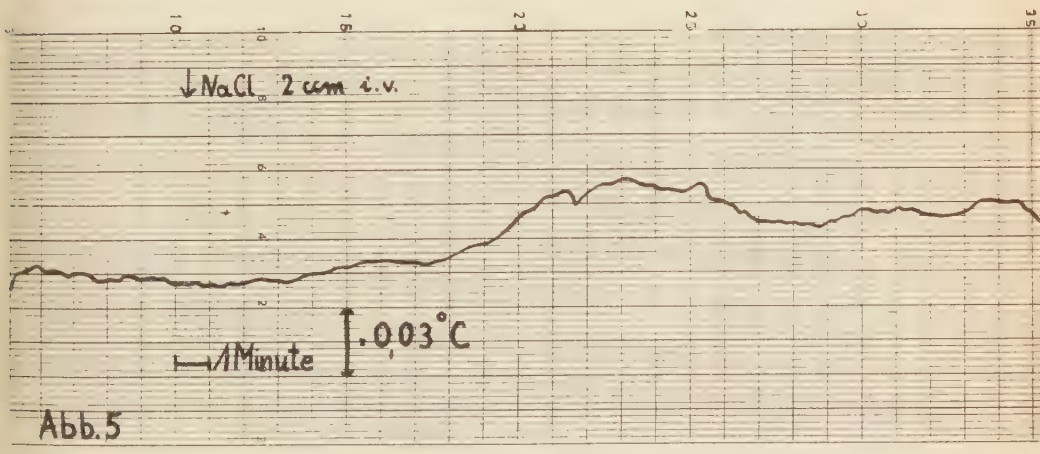


Abb. 5

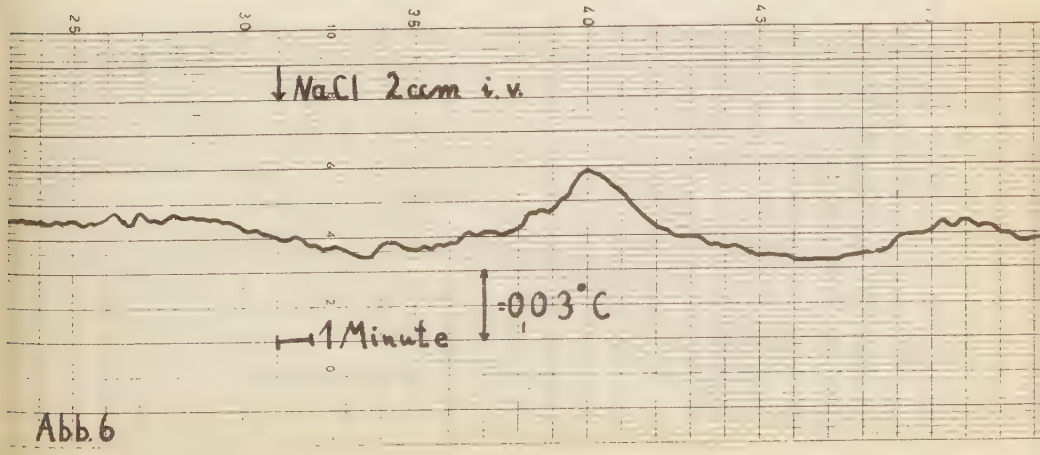


Abb. 6

H.B. 62 J. ♂ Mamma-Ca
RR 200/150

1 cm/sec
31°/35°

I.P. 16 J ♀ Bauchfell-Tbc
RR 115/80

1 cm/sec
29°/35° C

q = 0,0045
K = 0,00075

F.H. 16 J. ♀ LymphKnoten-Tbc
RR 120/90
1 cm/sec
30°/345° C

q = 0,0015
K = 0,0003

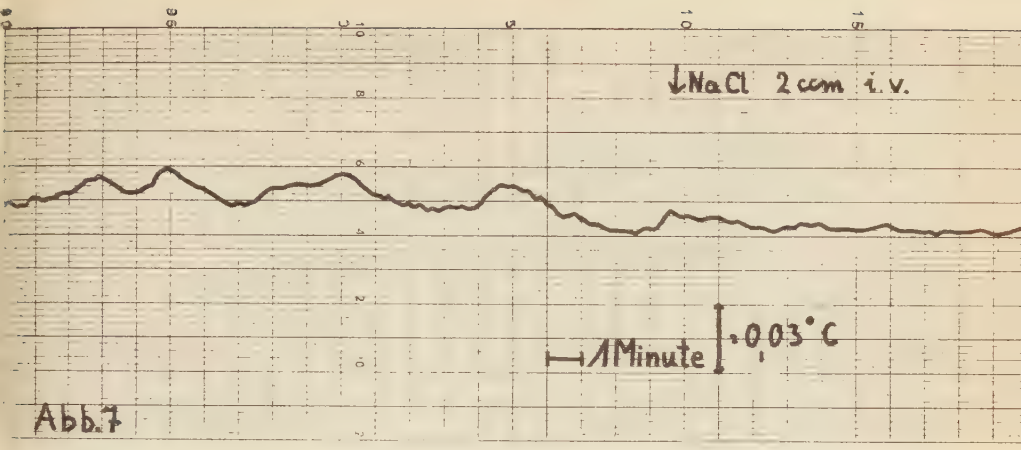


Abb. 7

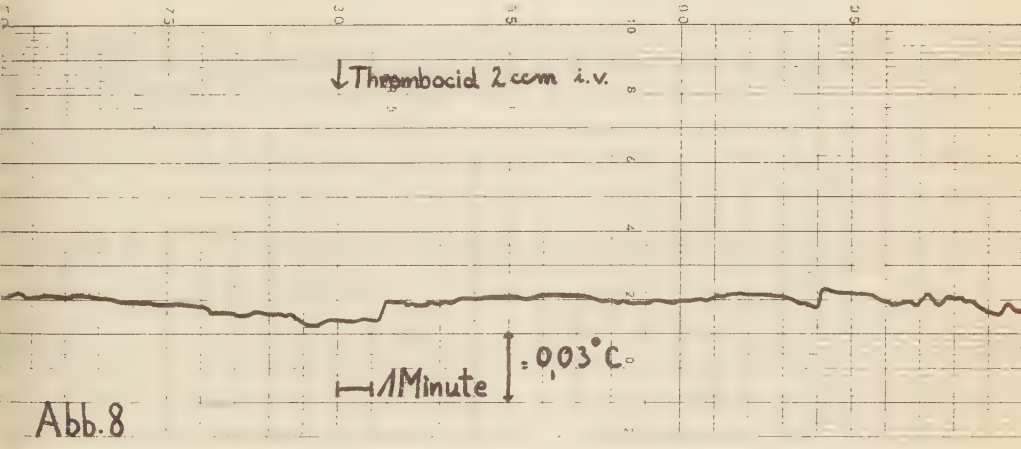


Abb. 8

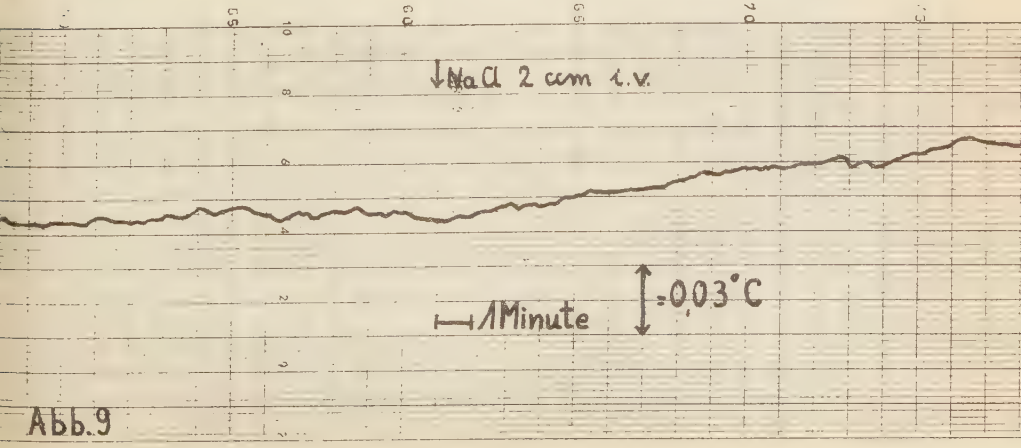
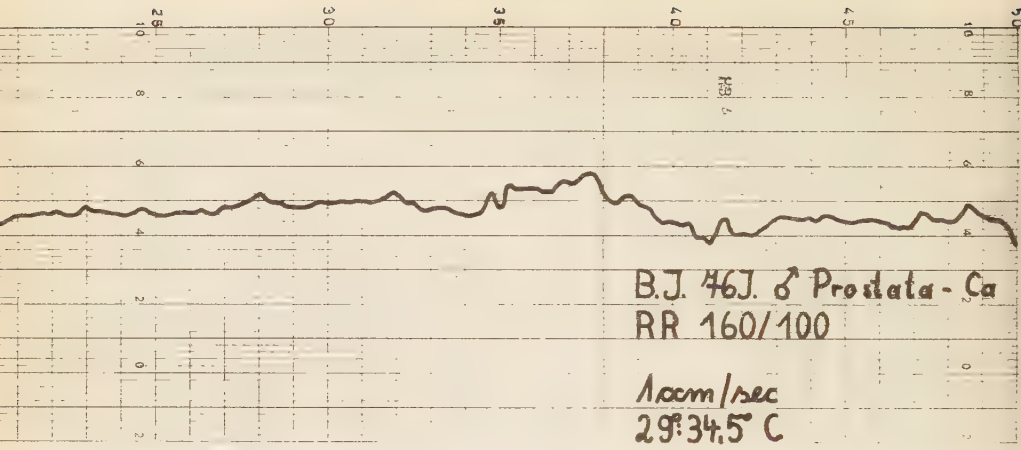
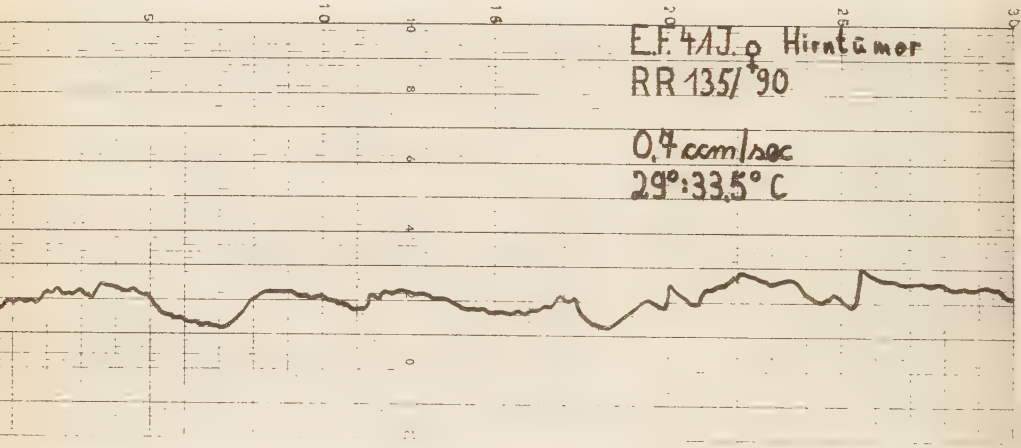
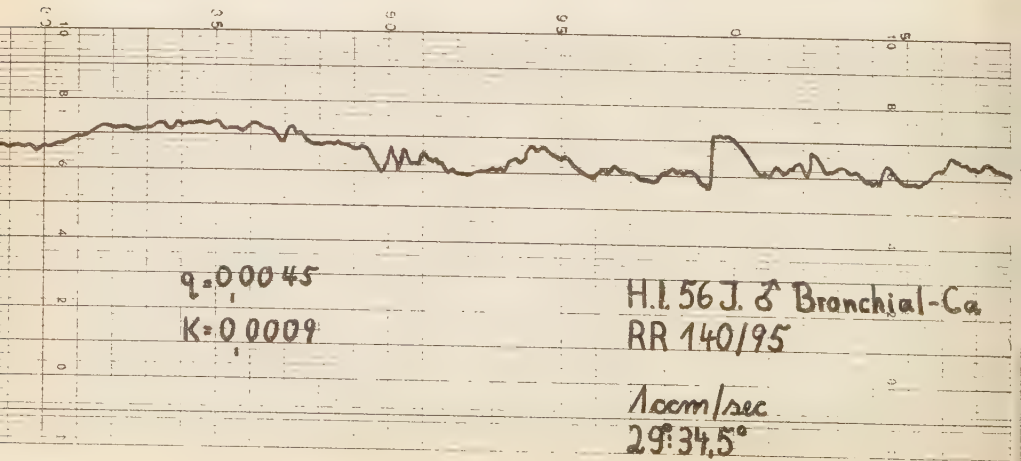


Abb. 9


B.J. 46J. ♂ Prostata-Ca
RR 160/100
1ccm/sec
29°:34,5° C


E.F. 41J. ♀ Hirntumor
RR 135/90
0,4ccm/sec
29°:33,5° C


q=0,0045
K=0,0009
H.I. 56J. ♂ Bronchial-Ca
RR 140/95
1ccm/sec
29°:34,5°

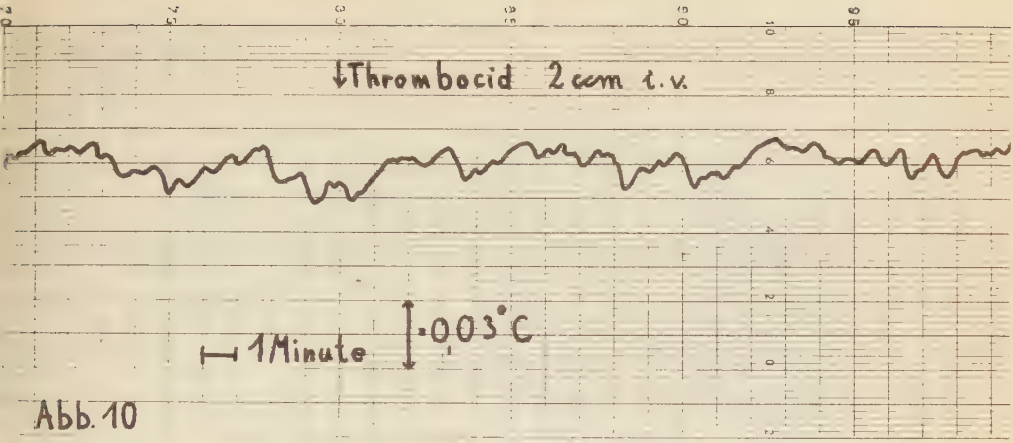


Abb. 10

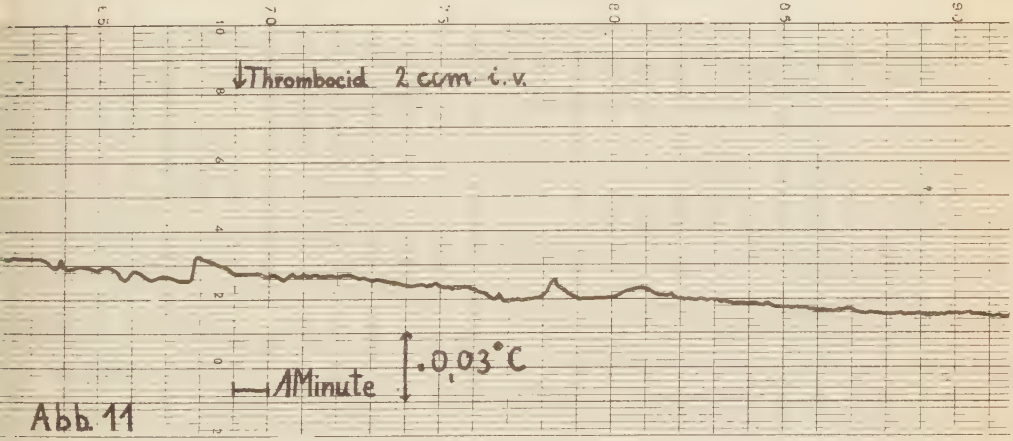


Abb. 11

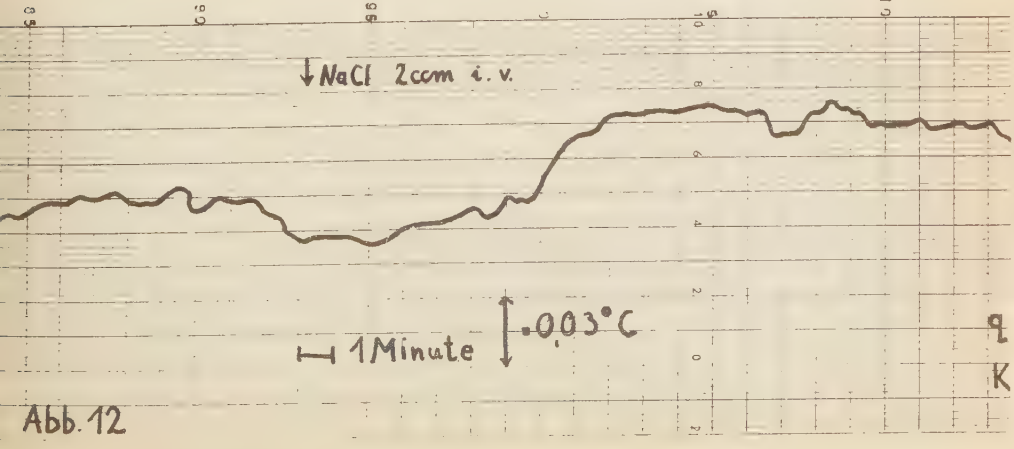
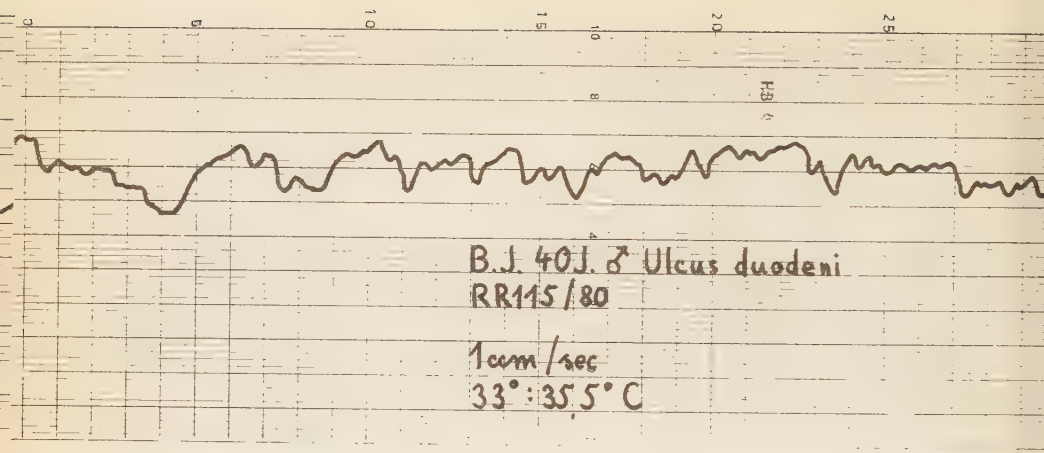
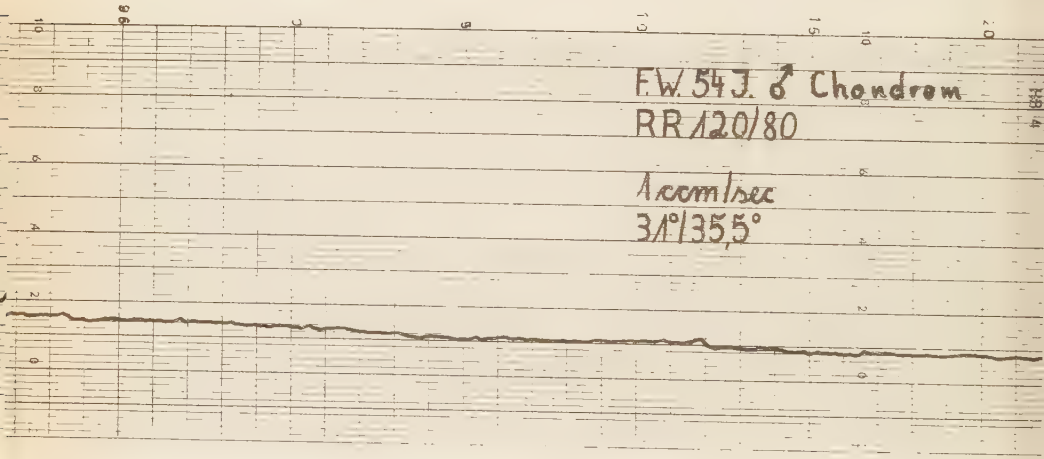
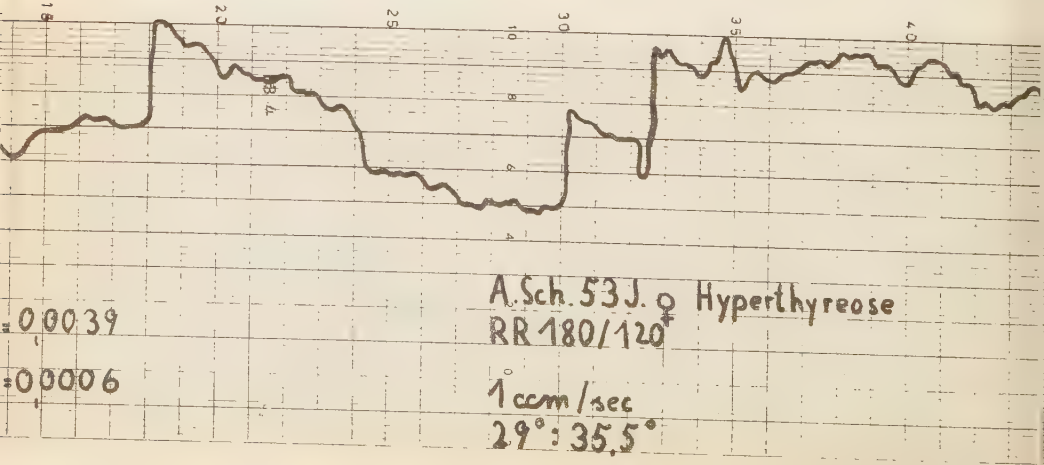


Abb. 12


B.J. 40J. ♂ Ulcus duodeni
RR115/80
1ccm/sec
33°:35,5° C


F.W. 54J. ♂ Chondrom
RR120/80
1ccm/sec
31°/35,5°


A.Sch. 53J. ♀ Hyperthyreose
RR 180/120
1ccm/sec
29°:35,5°
=0,0039
=0,0006

Zur besseren Übersicht sind die Werte in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

K nach Thrombocid	K nach NaCl
0,0011	0,00075
0,0024	0,0009
0,00098	0,0006

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit der hier angewandten Methode eine gefäßerweiternde Wirkung des Thrombocids nicht nachgewiesen werden konnte, auch nicht bei den besonderen Bedingungen einer Hypertonie. Die wenigen positiven Fälle erlauben es nicht, eine generell vasodilatierende Wirksamkeit anzunehmen, zumal auch nach NaCl Durchblutungssteigerungen festzustellen waren, die nur sehr gering hinter denen bei Thrombocidanwendung zurückblieben.

Zusammenfassung

Die Entwicklung der medikamentösen Behandlung der Thromboemboliekrankheit wird kurz geschildert. Bei der Applikation von Heparin und Heparinoiden wurden Beobachtungen gemacht, die es möglich erscheinen ließen, daß diesen Mitteln neben der anticoagulierenden und fibrinolytischen Eigenschaft auch eine gefäßerweiternde oder spasmolytische Wirksamkeit zukommt.

Es werden die von verschiedenen Autoren gemachten Beobachtungen referiert, die teilweise eine gefäßerweiternde Wirkung des Thrombocids annehmen, die vor allem

bei intraarterieller Applikation in Erscheinung trete. Diese Schlüsse werden teilweise aus der direkten Messung der Durchblutung eines Gefäßes gezogen, teilweise aus Beobachtungen, die sich auf die Messung von Volumenpulskurven sowie Hauttemperaturen beziehen. Andere Beobachtungen erstrecken sich auf die Veränderung der Erythemschwelle der Haut. Es wird teilweise angenommen, daß eine Senkung der Erythemschwelle auf eine verstärkte Hautdurchblutung zurückgeführt werden muß.

Die mitgeteilten Beobachtungen können nicht von allen Autoren bestätigt werden.

An Hand von 30 eigenen Untersuchungen, davon 20 mit Thrombocid und 10 mit physiologischer Kochsalzlösung, von denen jeweils 2 ccm intravenös injiziert wurden, wird eine fragliche gefäßerweiternde Wirksamkeit des Thrombocids geprüft. Es läßt sich nur in 15 % der Fälle eine Mehrdurchblutung nach Thrombocid feststellen. Bei 4 Patienten mit Hypertonie kam es sowohl nach Thrombocid als auch nach NaCl in 50 % der Fälle zu Durchblutungssteigerungen. Die geringe Zahl der Untersuchungen erlaubt jedoch keine Verallgemeinerung. Auch nach NaCl kommt es in mehreren Fällen zu einer Durchblutungssteigerung der Haut. Die Möglichkeit einer spezifischen Wirkung des NaCl auf die Hautdurchblutung wird in Erwägung gezogen. Es werden weitere Beobachtungen mitgeteilt, die sich bei den Untersuchungen als Nebenbefunde ergeben haben.

Beim Vergleich der eigenen Untersuchungsergebnisse mit den Angaben der Literatur zeigen sich große Unterschiede. Eine generell vasodilatierende Wirksamkeit des Thrombocid konnte mit der angewandten Methode nicht nachgewiesen werden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberarzt Professor Dr. med. S t u c k e für die Überlassung des Themas meinen besten Dank sagen.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. med. W a c h s - m u t h für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. med. F r i e d r i c h bin ich für manchen wertvollen Hinweis bei der Durchführung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

ABRAHAMS und HOWARTH — A Peripheral Action of Heparin. Brit. Heart J. 429 (1950)

AHLQUIST — The Action of the Various Drugs on the Arterial Blood Flow of the Pregnant, Canine Uterus. J. Amer. Pharm. Assoc. 39, 370 (1950)

BODE und THEISMANN — Strahlenreaktion und peripherer Kreislauf. Derm. Wschr. 121, 218, (1950)

BÜCHERL und KONCZ — Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der kreislaufaktiven Thrombocidkomponente. Langenbecks Arch. und Dtsch.Z.Chir. 271, 36-41, (1952)

BRÜCK, HENSEL, POCKE, ROTZLER, SPANG — Strömungskalorimetrische Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit der normalen und gestörten peripheren Durchblutung. Klin. Wschr. 889 (1952)

FRIEDRICH — Experimentelle Untersuchungen über Fibrinolyse durch Thrombocid. Ärztl. Wschr. 6, 352, (1951)

FRIEDRICH und HOCKERTS — Tierexperimentelle Untersuchungen über die therapeutisch erzielte Durchblutungssteigerung bei Thrombosen. Ärztl. Wschr. 7, 814, (1952)

GILBERT und NALEFSKI — The Effect of Heparin und Dicumarol in Increasing the Coronary Blood Flow. J. Lab. a. Clin. Med. 34, 797, (1949)

GRÜNEIS und VINAZZER — Zur Frage des therapeutischen Effektes von Heparin bei Hypertonie. Wien. Klin. Wschr. 47, 960 (1953)

HALSE — Fortschritte bei der Behandlung der acuten Thrombose, Thrombophlebitis und Embolie mit Heparin, Dicumarol und Thrombocid. Dtsch. med. Wschr. 74, 1326, (1949)

HENSEL — Ein Strömungskalorimeter für beliebige Körperstellen. Ztschr. f. d. ges. exp. Med.117,587,(1951)

HENSEL — Ein neues Verfahren zur peripheren Durchblutungsregistrierung an beliebigen Körperstellen. Ztschr. f. Kreislaufforsch. 41,251,(1952)

HOLLE — Gerasterte Ultraviolettbestrahlung als Nachweis einer wirksamen Desympathisation. Ärztl. Wschr. 3, 61, (1954)

KELLER — Die Therapie der Hypertonie mit Heparin. "Praxis" Schweiz. Rundsch. Med. 43, 113, (1954)

KONCZ — Zur Pathophysiologie der Thromboembolie-krankheit. Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Thrombocids. Bruns Beitr. klin. Chir. 185, 349, (1952)

KONCZ und BÜCHERL — Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kreislaufwirkung des synthetischen Anti-coagulans Thrombocid. Langenbecks Archiv und Dtsch. Z. Chir. 271, 27-35, (1952)

MATIS — Beitrag zur Gefäßwirkung von Heparinen und Heparinoiden. J. International de Chirurgie, T. XII, 4, (1952)

MATIS, SCHEELE und DORTEMANN — Beitrag zur Wirkungsweise und Anwendung des Venostasin (Roßkastanienextrakt mit Vitamin B_1) unter besonderer Berücksichtigung seiner membranabdichtenden und durchblutungsfördernden Wirkung. Die Medizinische 21, (1953)

NAEGELI und MATIS — Die thromboembolische Krankheit. Ergebn. d. Chir. u. Orthopäd. 38, (1953)

OCHSNER — Thrombophlebitis, the Role of Vasospasm in the Production of the Clinical Manifestations. J. Amer. Med. Assoc. 114, 117, (1940)

SARTORIUS, SARREE, KRACKE und WIELAND — Über die Hypertoniebehandlung und die Änderung der Blutlipoidfraktionen. Klin. Wschr. 32, 377, (1954)

THURNHERR und NIEDERBERGER — Neuere Auffassungen über Ätiologie und Therapie der Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung von Heparin. Schweiz. med. Wschr. 84, 285, (1954)

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1924 wurde ich in Uedem, Kreis Kleve, als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Beeker und seiner Ehefrau Anna, geb. van de Loo, geboren. Von 1931 - 1935 besuchte ich in Kleve, wohin meine Eltern inzwischen verzogen waren, die Volksschule und von Ostern 1935 bis Juni 1942 die Staatliche Oberschule für Jungen. Nach dreimonatiger Dienstzeit im RAD war ich von Oktober 1942 bis Juni 1945 Soldat, seit Anfang Mai 1945 in englischer Gefangenschaft.

Von Oktober 1945 bis April 1946 nahm ich in Osnabrück an einem Übergangskursus für Kriegsteilnehmer zur Erlangung der Hochschulreife teil. Im April 1946 bestand ich dort das Abitur. Im Wintersemester 1946/47 nahm ich in Dillingen/Donau das Studium der Medizin auf und vom Wintersemester 1947/48 an in Würzburg zusätzlich das der Zahnmedizin. Im März 1949 bestand ich das medizinische und im August 1950 das zahnmedizinische Physikum. Am 27. September 1952 bestand ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote "gut". Vom Wintersemester 1952/53 an setzte ich das Studium der Zahnheilkunde fort, das ich mit dem am 19. Februar 1954 mit der Gesamtnote "sehr gut" beendeten Staatsexamen abschloß. Am 3. Dezember 1953 wurde ich in Würzburg zum Dr. med. promoviert. Vom 1. März bis 17. April 1954 war ich an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Würzburg, sowie vom 1. Juni bis 15. August 1954 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg als Pflichtassistent tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Dr. Herbert Beeker

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG GOLOFFSTEINSTR. 5